

La terapia della sincope neuromediata guidata dal loop-recorder

Carlo Menozzi, Fabio Quartieri, Nicola Bottoni, Gino Lolli, Paolo Donateo*, Michele Brignole*.
U.O. Cardiologia Interventistica. Arcispedale Santa Maria Nuova. Reggio Emilia
Dipartimento di Cardiologia, Centro Aritmologico, Ospedali del Tigullio. Lavagna

La valutazione iniziale basata sull'anamnesi, l'esame obiettivo, l'elettrocardiogramma e la misurazione della pressione arteriosa in clino ed ortostatismo, è in grado di stratificare i pazienti con sincope identificando quelli con perdita di coscienza di probabile origine cardiogena e quelli che necessitano di ulteriori indagini diagnostiche cardiologiche (1,2). Inoltre, basandosi sulla valutazione iniziale, un meccanismo di tipo riflesso neuromediato può essere sospettato in presenza di dati suggestivi e quando altre cause di sincope siano state escluse, indipendentemente dal risultato del tilt test. I pazienti con tilt test positivo e coloro che hanno avuto una risposta negativa all'indagine (pazienti con sincope di origine indeterminata) mostrano caratteristiche e prognosi simili, a suggerire la possibilità che facciano parte di una medesima popolazione (3,4,5); pertanto, basandosi sulla sola valutazione iniziale, questi pazienti possono essere seguiti in modo sicuro attraverso l'impianto di un loop recorder che potrà inoltre determinare il trattamento successivo. Lo studio "International Study of Syncope of Uncertain Etiology 2" (ISSUE 2), multicentrico, prospettico, osservazionale è stato condotto al fine di validare tale strategia.

Metodi

I pazienti arruolati avevano età superiore a 30 anni, con almeno tre episodi sincopali di sospetta natura riflessa neuromediata nei due anni precedenti e con una presentazione clinica severa, in relazione ad un elevato numero di episodi che alteravano la qualità di vita o in relazione all'alto rischio di trauma secondario.

La positività del massaggio dei seni carotidei era motivo di esclusione mentre era raccomandata l'esecuzione del test all'adenosina e del tilt test anche se tali indagini non erano mandatorie per l'arruolamento. I pazienti arruolati venivano impiantati con loop recorder ed erano seguiti con controlli routinari trimestrali fino alla prima sincope documentata elettrocardiograficamente o per un massimo di 24 mesi (Fase I). Il meccanismo della sincope era definito in accordo con la classificazione ISSUE (6) e determinava la successiva terapia (Fase II). I trattamenti raccomandati erano la stimolazione cardiaca in caso di pazienti asistolici (tipo 1) e bradicardici (tipo 2), nessuna terapia specifica in pazienti con normale o minima variazione del ritmo (tipo 3) o progressiva tachicardia sinusale (tipo 4A) e terapia antiaritmica in pazienti con tachiaritmie (tipo 4B-D). Nella Fase si eseguivano visite trimestrali per un massimo di 24 mesi o fino alla fine dello studio. L'obiettivo principale dell'ISSUE 2 era quello di verificare l'efficacia del loop recorder nello stabilire il meccanismo della sincope e l'efficacia della terapia seguente; l'obiettivo secondario era stabilire l'efficacia della stimolazione cardiaca nella prevenzione delle recidive di sincope dopo la documentazione al loop recorder di sincopi associate ad asistolia o bradicardia.

Risultati

Dei 442 pazienti eleggibili, 392 hanno impiantato un loop recorder ed iniziato la Fase I; 25 (6%) non hanno impiantato un loop recorder in seguito al loro rifiuto o alla decisione del curante di iniziare immediatamente un trattamento e 25 (6%) hanno impiantato il loop recorder ma non hanno effettuato le successive visite di controllo (Figura 1)

Nella Fase I durante un follow-up medio di 12 ± 8 mesi, 143 pazienti (36%) hanno avuto una recidiva sincopale con una ricorrenza del 17%, 24%, 33% e 49% a 3, 6, 12 e 24 mesi (Figura 2) e 88 pazienti (22%) ha avuto presincope. La sincope è stata documentata dal loop recorder in 106 pazienti (26%). Il più frequente riscontro, osservato in 57 (54%), è stato la presenza di una o più pause asistoliche superiori ai 3 secondi (tipo 1); in 41 di queste pause l'asistolia era secondaria a arresto sinusale e in 16 pazienti l'asistolia era da blocco atrioventricolare. Una bradicardia è stata documentata in 4 pazienti (4%) (tipo 2). Un ritmo cardiaco normale o con minime variazioni (tipo 3) o una tachicardia sinusale progressiva (tipo 4A) sono stati documentati rispettivamente in 29 (27%) e 7 (7%) pazienti. Infine 9 pazienti (8%) hanno avuto una tachiaritmia: 3 fibrillazione atriale parossistica, 5 tachicardia sopraventricolare parossistica e 1 tachicardia ventricolare (tipo 4B-D). Quindici pazienti (4%) hanno iniziato un trattamento in seguito alla documentazione elettrocardiografica di aritmie asintomatiche o presincopali per cui non sono stati inclusi nella Fase II.

Dei 103 pazienti che hanno intrapreso la Fase II, 53 (51%) hanno ricevuto un trattamento basato sul meccanismo della sincope documentata al loop recorder, mentre i rimanenti 50 (49%) non hanno ricevuto un trattamento specifico (terapia farmacologica empirica in 7 di essi) (Figura 1). In questo secondo gruppo vi erano anche 13 pazienti che non sono stati impiantati con pacemaker nonostante una documentazione di asistolia o bradicardia ed 1 paziente che non ha ricevuto una terapia antiaritmica nonostante la documentazione di una tachiaritmia. Durante un follow-up medio di 10 ± 7 mesi, 6 pazienti (11%) assegnati ad una terapia in base ai risultati del loop recorder hanno avuto un totale di 7 recidive sincopali mentre 17 (35%) di quelli assegnati a terapia aspecifica hanno avuto un totale di 46 recidive. Vi è stata quindi una riduzione del 92% del burden totale di sincopi nel gruppo con terapia guidata dai risultati del loop recorder ed una riduzione dell'80% del rischio relativo di recidiva sincopale. La frequenza di recidiva nel gruppo trattato in base ai risultati del loop recorder era inoltre significativamente inferiore rispetto alla frequenza della popolazione in esame nella Fase I con una riduzione del rischio relativo del 72% mentre la frequenza di recidiva nel gruppo avviato a terapia

empirica era simile a quella dell'intera popolazione presa in esame nella Fase I. (Figura 2). Vi è stata un recidiva sincopale in 4 dei 47 pazienti (9%) sottoposti ad impianto di pacemaker (burden di 0.05 ± 0.15 episodi per paziente/anno) con una recidiva a 3, 6, 12 e 24 mesi rispettivamente dello 0%, 2%, 5% e 12%. Questo dato era significativamente inferiore rispetto a quello osservato in pazienti senza asistolia o bradicardia con riduzione del rischio relativo dell'87% e a quello osservato in pazienti con asistolia o bradicardia che non erano stati sottoposti ad impianto di pacemaker con riduzione del rischio relativo del 90% (Figura 3).

Discussione e conclusioni

Lo studio ISSUE 2 ha mostrato che una strategia, basata sulla stratificazione del rischio mediante valutazione iniziale, applicazione precoce di loop recorder e sulla terapia guidata dai risultati del loop recorder, è sicura ed efficace nei pazienti con sospetta sincope neuromediata recidivante. Prima dello studio ISSUE 2, in assenza di una documentazione elettrocardiografia in concomitanza dell'evento sincopale, la strategia era essenzialmente empirica o guidata dai risultati del tilt test. L'efficacia della terapia con pacemaker è stata valutata con due recenti studi controllati in cui non è stata provata una superiorità dell'elettrostimolazione rispetto al placebo in pazienti non selezionati e con tilt test positivo (7,8). Ciò non è sorprendente se si considera che, in questo come in precedenti studi con loop recorder (3,9,10,11), il meccanismo della sincope era eterogeneo e la bradicardia e asistolia erano documentate in circa metà dei pazienti. Lo studio ISSUE 2 ha invece dimostrato che l'elettrostimolazione è efficace se vi è documentazione di asistolia in corso di sincope e che non vi è un razionale nell'impianto di un pacemaker in pazienti senza significative alterazioni del ritmo cardiaco. Inoltre lo studio ISSUE 2 ha evidenziato che in una minoranza di pazienti al momento della recidiva sincopale sono presenti tachiaritmie atriali e ventricolari, meccanismo che esclude una origine riflessa neuromediata delle perdite di coscienza, suggerendo una causa cardiogena primaria. Un più accurato metodo di selezione del paziente determina quindi una migliore resa diagnostica e prognosi. Una età media elevata, una anamnesi di sincopi ricorrenti che iniziano in età medio avanzata e frequenti traumi, probabilmente secondari a presentazione atipica con scarsi prodromi, caratterizzano la popolazione dello studio ISSUE 2 che si differenzia in parte dalla popolazione generale di pazienti con sincopi neuromediate e da popolazioni di precedenti studi randomizzati controllati (7,8,12,13,14). Una storia naturale di sincopi neuromediate mostra che se anche fortemente sintomatici, i pazienti rimangono liberi da recidive anche per lunghi periodi in relazione alla loro imprevedibilità. La frequenza di recidive osservata nella Fase I e nel gruppo avviato a terapia non guidata dal loop recorder è paragonabile a quella osservata nella maggior parte degli studi che ha valutato la storia naturale delle sincopi neuromediate o di natura indeterminata (12,15-19).

Seppure non vi sia un confronto con un gruppo di controllo, numerose determinanti supportano l'effetto causale della terapia guidata dal loop recorder nella drammatica riduzione delle recidive sincopali rispetto alla popolazione generale o a coloro che non hanno ricevuto una terapia specifica. La terapia con pacemaker è risultata il più forte parametro indipendente in grado di spiegare l'osservata riduzione di recidive sincopali e la frequenza di recidiva nel gruppo con terapia guidata dal loop recorder era inferiore del 24% e 46% rispetto alla frequenza di recidiva osservata nel gruppo placebo di due studi randomizzati su farmaci (13,14) e del 38% e 40% rispetto alla frequenza di recidiva osservata nel gruppo placebo di due studi randomizzati su pacemaker (7,8). Infine l'effetto placebo della terapia guidata è minimizzata dal fatto che lo stesso impianto di loop recorder poteva agire come placebo nella Fase I e nel gruppo di controllo.

La terapia guidata dai risultati del loop recorder può pertanto essere considerata sicura ed efficace in pazienti con episodi sincopali recidivanti di sospetta genesi riflessa neuromediata.

Bibliografia

- 1- Brignole M, Alboni P, Benditt D, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope – Update 2004 - Executive summary and recommendations. *Eur Heart J* 2004; 25, 2054–2072
- 2- Brignole M, Alboni P, Benditt D, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope – Update 2004. *Europace* 2004; 6, 467-537
- 3- Moya A, Brignole M, Menozzi C, et al. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation* 2001;104:1261-1267
- 4- Sheldon R, Rose S, Koshman M. Comparison of patients with syncope of unknown cause having negative or positive tilt-table tests. *Am J Cardiol* 1997; 80: 581-585
- 5- Grimm W, Degenhardt M, Hoffman J, Menz V, Wirths A, Maisch B. Syncope recurrence can better be predicted by history than by head-up tilt testing in untreated patients with suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 1997; 18: 1465-9.
- 6- Brignole M, Moya A, Menozzi C, et al. Proposed electrocardiographic classification of spontaneous syncope documented by an implantable loop recorder. *Europace* 2005; 7:14-18
- 7- Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, et al. for the VPS II investigators. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II). *JAMA* 2003; 289: 2224-2229
- 8- Giada F, Raviele A, Menozzi C et al. The vasovagal syncope and pacing trial (Synpace). A randomized placebo-controlled study of permanent pacing for treatment of recurrent vasovagal syncope. *Eur Heart J* 2004; 25: 1741–1748

- 9- Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Takle-Newhouse T, Norris C. Use of an extended monitoring strategy in patients with problematic syncope. *Reveal Investigators. Circulation* 1999; 26: 99: 406-410
- 10- Krahn A, Klein G, Yee R, Skanes AC. Randomized assessment of syncope trial. Conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation* 2001;104:46-51.
- 11- Farwell D, Freemantle N, Sulke N. Use of implantable loop recorders in the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2004; 25: 1257-63
- 12- Sheldon R, Rose S, Flanagan P, Koshman ML, Killam S. Risk factors for syncope recurrence after a positive tilt-table test in patients with syncope. *Circulation* 1996; 93: 973-981
- 13- Madrid A, Ortega I, Rebollo GJ et al. Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally-mediated syncope in highly symptomatic population: a prospective double-blind, randomized and placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 554-557
- 14- Raviele A, Brignole M, Sutton R, et al. Effect of etilefrine in preventing syncopal recurrence in patients with vasovagal syncope: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The Vasovagal Syncope International Study. *Circulation* 1999; 99: 1452-57.
- 15- Kapoor W. Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine*. 1990;69:169-175.
- 16- Kapoor W, Peterson J, Wieand HS, Karpf M. Diagnostic and prognostic implications of recurrences in patients with syncope. *Am J Med* 1987; 83: 700-708
- 17- Rose MS, Koshman ML, Spreng S, Sheldon R. The relationship between health related quality of life and frequency of spells in patients with syncope. *J Clin Epidemiol* 2000; 35:1209-1216
- 18- Natale A, Geiger MJ, Maglio C et al. Recurrence of neurocardiogenic syncope without pharmacologic interventions *Am J Cardiol* 1996; 77: 1001-3.
- 19- Sheldon R, Rose S. Components of clinical trials for vasovagal syncope. *Europace*. 2001; 3: 233-40.

Legenda delle figure

Figura 1

Diagramma del disegno dello studio e risultati

Figura 2

Curve di Kaplan-Meier relative alle recidive sincopali della popolazione sottoposta a impianto di loop recorder (Fase I) e dei due sottogruppi di pazienti che hanno ricevuto una terapia basata sui risultati (Therapy) e nessuna terapia specifica (No therapy) durante la Fase II dopo documentazione elettrocardiografia di sincope.

Questi due sottogruppi hanno una percentuale di recidiva sincopale simile durante la Fase I il che suggerisce una simile probabilità di recidiva anche nella Fase II in assenza di trattamento. La recidiva sincopale del sottogruppo trattato con terapia guidata dal loop recorder era inoltre significativamente inferiore rispetto alla popolazione totale della Fase I. Al contrario la recidiva sincopale nei pazienti non trattati con terapia specifica era simile a quella della popolazione totale della Fase I.

Figura 3

Curve di Kaplan-Meier relative alle recidive sincopali dei 47 pazienti con documentata asistolia o bradicardia durante la Fase I e trattati con pacemaker (PM), dei 36 pazienti senza asistolia o bradicardia (No brady) e dei 13 pazienti con bradicardia o asistolia non sottoposti a impianto di pacemaker (Brady, No PM).

Questi tre sottogruppi hanno una percentuale di recidiva sincopale simile durante la Fase I il che suggerisce una simile probabilità di recidiva anche nella Fase II in assenza di trattamento. La recidiva sincopale del sottogruppo sottoposto a impianto di pacemaker era significativamente inferiore rispetto alla popolazione totale della Fase I. Al contrario la recidiva sincopale nei pazienti No brady e Brady No Pm era simile a quella della popolazione totale della Fase I.

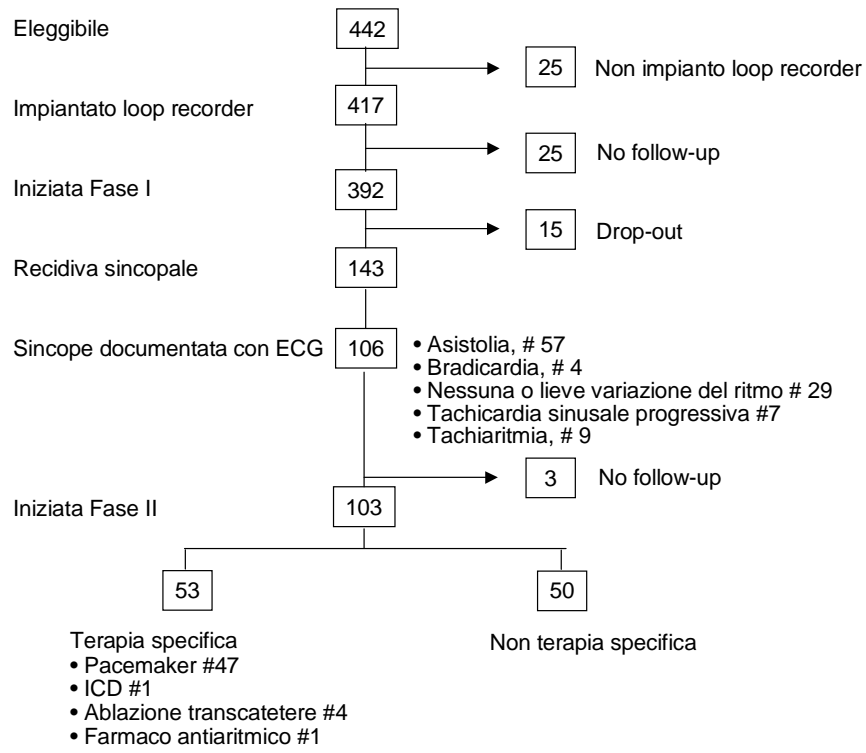


Figura 1

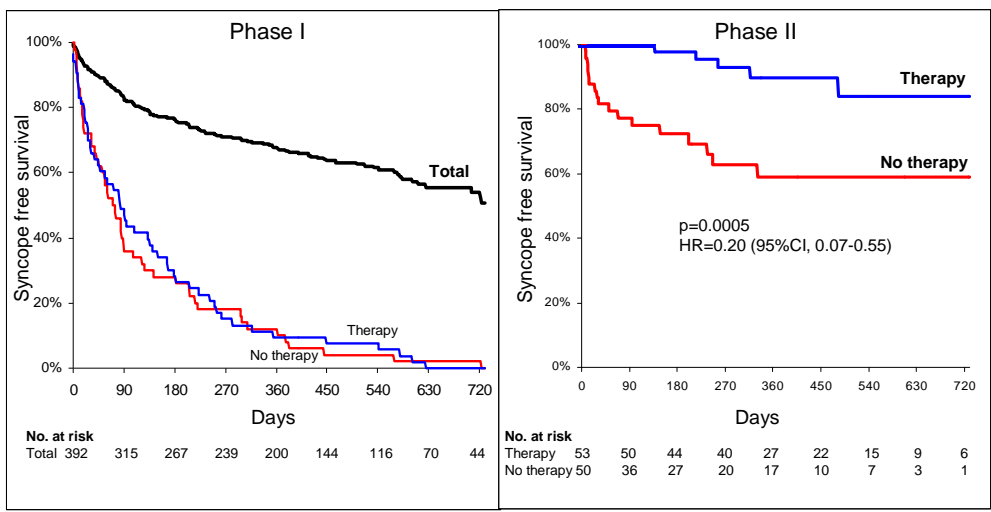


Figura 2

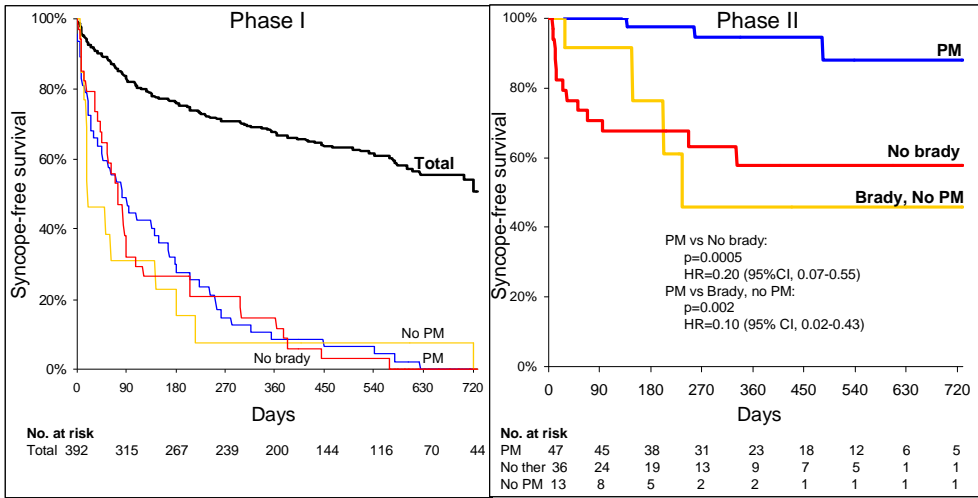


Figura 3